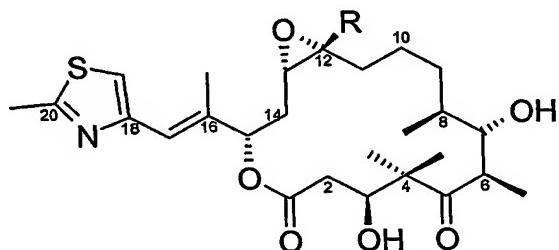


**Verfahren für die Herstellung von C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>-Fragmenten von Epothilonen und deren Derivaten**

Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung der Naturstoffe Epothilon A (R = Wasserstoff) und Epothilon B (R = Methyl)

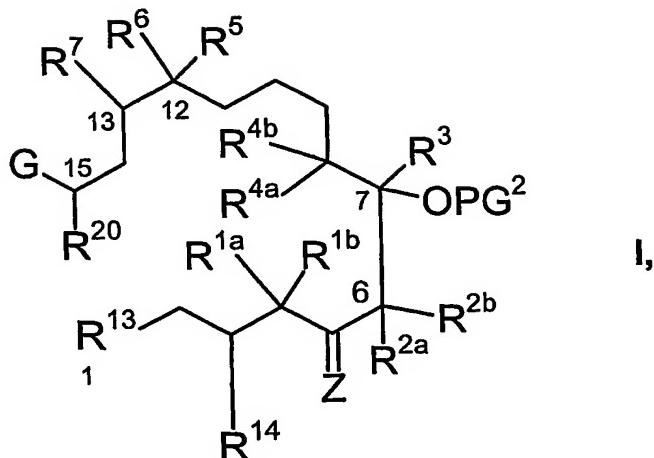


Epothilon A (R = H), Epothilon B (R=CH<sub>3</sub>)

z.B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671-1673, beschrieben. Wegen der in-vitro-Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien und ihrer im Vergleich zu Taxol deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumorzellen sowie ihre gegenüber Taxol verbesserten physikalischen Eigenschaften, z.B eine um den Faktor 30 höhere Wasserlöslichkeit, ist diese neuartige Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels zur Therapie maligner Tumoren besonders interessant.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, neue C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Epothilon-Bausteine in großer Menge zur Verfügung zu stellen, die sich für die Synthese unterschiedlichster Epothilone und deren Derivate wie sie beispielsweise in WO 9907692, WO 0049020, WO 0001333 oder DE 199210861 beschrieben sind, einsetzen lassen.

Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuartige Herstellung des C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>-Epothilon-Fragmentes der allgemeinen Formel I,



worin

- R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>**      gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl,  
5                    C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Gruppe mit m = 2,  
                  3, 4 oder 5,
  - R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>**      gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl,  
                  C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkinyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl oder  
                  gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Gruppe mit n = 2, 3, 4 oder 5,
  - R<sup>3</sup>**              Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl,  
10                    R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl,  
                  C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Gruppe mit p = 2, 3, 4  
                  oder 5,
  - R<sup>5</sup>**              Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl,
  - R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>**        je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder  
15                    gemeinsam ein Sauerstoffatom,
  - G**                eine Gruppe X=CR<sup>8</sup>-, ein bi- oder tricyclischer Arylrest,
  - R<sup>8</sup>**              Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, die alle  
                  substituiert sein können,
  - X**                ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR<sup>23</sup>, eine C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen-  
20                    α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR<sup>9</sup>  
                  oder eine Gruppierung CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,
- wobei
- R<sup>23</sup>**              für einen C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylrest,
  - R<sup>9</sup>**                für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PGX,
  - R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>**        gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff,  
                  einen C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl-, Aryl-, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkylrest oder  
                  R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> zusammen mit dem Methylenkohlen-

stoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring

stehen,

- 5      R<sup>13</sup>      CH<sub>2</sub>OR<sup>13a</sup>, CH<sub>2</sub>-Hal, CHO, CO<sub>2</sub>R<sup>13b</sup>, COHal,
- R<sup>14</sup>      Wasserstoff, OR<sup>14a</sup>, Hal, OSO<sub>2</sub>R<sup>14b</sup>,
- R<sup>13a</sup>, R<sup>14a</sup> Wasserstoff, SO<sub>2</sub>-Alkyl, SO<sub>2</sub>-Aryl, SO<sub>2</sub>-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Gruppe oder gemeinsam eine CR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>-Gruppe,
- R<sup>13b</sup>, R<sup>14b</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl,
- 10     R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Gruppe,
- o      2 bis 4,
- q      3 bis 6,
- R<sup>20</sup>      OPG<sup>3</sup>, NHR<sup>29</sup>, N<sub>3</sub>,
- 15     Z      ein Sauerstoffatom oder H/OR<sup>12</sup>,
- wobei
  - R<sup>12</sup>      Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG<sup>Z</sup> ist,
- einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie
- 20     freie Hydroxylgruppen in R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in Z und R<sup>13</sup> ketalisiert, in einen Enoether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> in deren Salze mit Basen überführt sein können.
- 25     Als Alkylgruppen R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>13b</sup>, R<sup>14b</sup>, R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup> und R<sup>23</sup> sind gerad- oder verzweigtkettige Alkylgruppen mit 1-10 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.
- 30     Die Alkylgruppen R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>13b</sup>, R<sup>14b</sup>, R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup> und R<sup>23</sup> können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppen, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).
- 35     Als Arylrest R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>13b</sup>, R<sup>14b</sup>, R<sup>15a</sup> und R<sup>15b</sup> kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z.B. Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, die einfach oder mehrfach substituiert

sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-Alkyl, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyloxy-Gruppen, in Frage.

Die Aralkylgruppen in R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>13b</sup>, R<sup>14b</sup>, R<sup>15a</sup> und R<sup>15b</sup> können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis

- 5 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkylreste kommen beispielweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-Alkyl, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyloxy-Gruppen.

Als Alkenylgruppen R<sup>2a</sup> und R<sup>2b</sup> sind gerad- oder verzweigtkettige Alkylgruppen mit 1-10 Kohlenstoffatomen zu betrachten, in denen mindestens eine C-C-Bindung durch eine C=C-Bindung ersetzt ist, wie beispielsweise Propenyl, Butenyl, Isobutenyl, Pentenyl, Isopentenyl, Neopentenyl, Heptenyl, 15 Heptadienyl, Decenyl, Decatrienyl.

Als Alkinylgruppen R<sup>2a</sup> und R<sup>2b</sup> sind gerad- oder verzweigtkettige Alkylgruppen mit 1-10 Kohlenstoffatomen zu betrachten, in denen mindestens eine C-C-Bindung durch eine C≡C-Bindung ersetzt ist, wie beispielsweise Propinyl, Butinyl, Pentinyl, Isopentinyl, Heptinyl, Heptadiinyl, Decinyl, Decatriinyl.

20

Bevorzugt sind solche Verbindungen I, in denen

R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> gleich sind und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Gruppe mit m = 2, 3 oder 4,

R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, 25 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkinyl oder C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl,

R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

R<sup>8</sup> Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Aryl, 30 C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Gruppe,

q 3 bis 6,

bedeuten.

Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen I, in denen

R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> gleich sind und C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Gruppe mit m = 2, 3 oder 4,

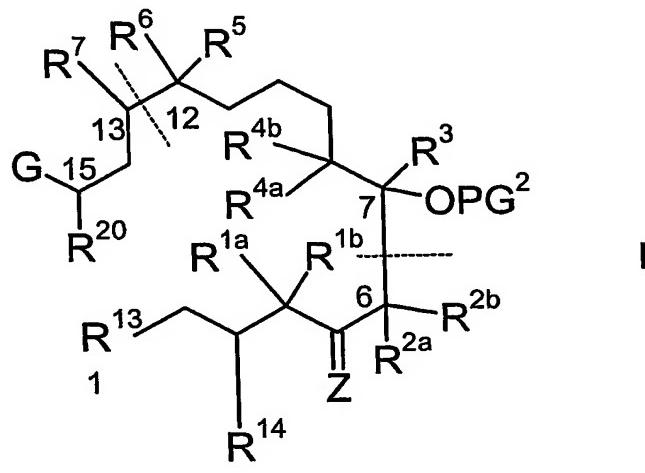
R<sup>2a</sup> Wasserstoff,

R<sup>2b</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl,

R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl,

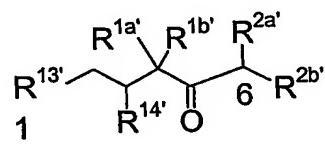
R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> gemeinsam eine zusätzliche Bindung,  
G eine Gruppe X=CR<sup>8</sup>-, ein bicyclischer Arylrest,  
R<sup>8</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl,  
X Sauerstoff oder eine Gruppe CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,  
5 R<sup>10</sup> Wasserstoff,  
R<sup>11</sup> Aryl,  
R<sup>13</sup> CH<sub>2</sub>OR<sup>13a</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>13b</sup>,  
R<sup>14</sup> OR<sup>14a</sup>,  
R<sup>13a</sup>, R<sup>14a</sup> gemeinsam eine CR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>-Gruppe,  
10 R<sup>13b</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,  
R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup> gleich sind und C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-  
Gruppe, oder  
R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup> verschieden sind und Wasserstoff, Aryl,  
q 4 oder 5,  
15 Z Sauerstoff  
bedeuten.

Die Darstellung der neuen Epothilon-Derivate basiert auf der Verknüpfung dreier Teilfragmente A, B und C. Die Schnittstellen liegen wie in der allgemeinen Formel I' angedeutet.



5

A bedeutet ein C1-C6-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel A-1



A

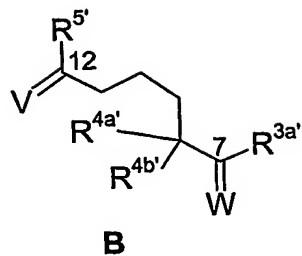
10

worin

R<sup>1a'</sup>, R<sup>1b'</sup>, R<sup>2a'</sup>, R<sup>2b'</sup>, R<sup>13'</sup> und R<sup>14'</sup> die bereits für R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> genannten Bedeutungen haben einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie

15 freie Hydroxylgruppen in R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und R<sup>13</sup> katalysiert, in einen Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können.

20 B steht für ein C7-C12-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel

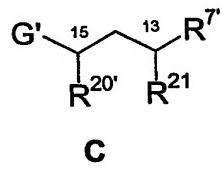


worin

$R^{3a'}$ ,  $R^{4a'}$ ,  $R^{4b'}$  und  $R^{5'}$  die bereits für  $R^{3a}$ ,  $R^4$  und  $R^5$  genannten Bedeutungen haben, und

- 5    V    ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR<sup>17</sup>, eine C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen- $\alpha,\omega$ -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR<sup>16</sup>,
- W    ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR<sup>19</sup>, eine C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen- $\alpha,\omega$ -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR<sup>18</sup>,
- 10    R<sup>16</sup>, R<sup>18</sup>    unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG<sup>1</sup>,
- 15    R<sup>17</sup>, R<sup>19</sup>    unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl,  
bedeuten.

C steht für ein C<sub>13</sub>-C<sub>15</sub>-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



worin

- G'    die bereits in der allgemeinen Formel I für G genannte Bedeutung hat und
- 20    R<sup>7'</sup>    ein Wasserstoffatom,
- R<sup>20'</sup>    Halogen, N<sub>3</sub>, NHR<sup>29</sup>, eine Hydroxygruppe, eine geschützte Hydroxygruppe O-PG<sup>3</sup>, eine geschützte Aminogruppe NR<sup>29</sup>PG<sup>3</sup>, eine C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylsulfonyloxygruppe, die gegebenenfalls perfluoriert sein kann, eine gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Nitro, Chlor oder Brom substituierte Benzoyloxy-Gruppe, eine NR<sup>29</sup>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-Gruppe, eine NR<sup>29</sup>C(=O)CH<sub>3</sub>-Gruppe, eine CH<sub>2</sub>-C(=O)-CH<sub>3</sub>-Gruppe,
- 25    R<sup>21</sup>    eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG<sup>3</sup>, ein Phosphoniumhalogenidrest PPh<sub>3</sub><sup>+</sup>Hal<sup>-</sup> (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest P(O)(OQ)<sub>2</sub> (Q = C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest P(O)Ph<sub>2</sub> (Ph = Phenyl),

R<sup>29</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,  
bedeuten.

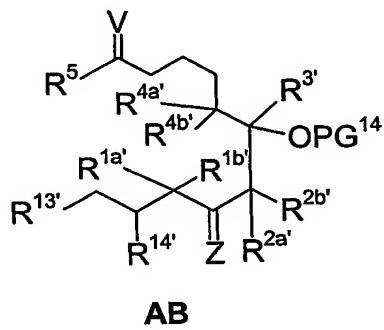
- Als Alkylgruppen R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>13b</sup>,  
5 R<sup>14b</sup>, R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>23</sup> und R<sup>29</sup> sind gerad- oder verzweigtkettige  
Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise  
Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl,  
Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.  
Die Alkylgruppen R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>13b</sup>,  
10 R<sup>14b</sup>, R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>23</sup> und R<sup>29</sup> können perfluoriert oder substituiert  
sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppen, C<sub>6</sub>-  
C<sub>12</sub>-Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).  
Als Arylrest R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>13b</sup>,  
15 R<sup>14b</sup>, R<sup>15a</sup> und R<sup>15b</sup> kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische  
oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z.B.  
Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl,  
Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, die  
einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl,  
CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-Alkyl, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-  
20 Acyloxy-Gruppen, in Frage.  
Als bi- und tricyclische Arylreste G kommen substituierte und unsubstituierte  
carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren  
Heteroatomen wie z.B. Naphthyl, Anthryl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl,  
Benzimidazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzoxazinyl, Benzofuran, Indolyl,  
25 Indazolyl, Chinoxaliny, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl,  
Thienopyridinyl, Pyridopyridinyl, Benzopyrazolyl, Benzotriazolyl, Dihydroindolyl,  
die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl,  
CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-Alkyl, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-  
Acyloxy-Gruppen, in Frage.  
30 Die Aralkylgruppen in R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>,  
R<sup>13b</sup>, R<sup>14b</sup>, R<sup>15a</sup> und R<sup>15b</sup> können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis  
10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als  
Aralkylreste kommen beispielweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl,  
Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die  
35 Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-  
Alkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-Alkyl, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-  
Acyloxy-Gruppen.

Als Vertreter für die Schutzgruppen PG sind Alkyl- und/oder Aryl-substituiertes Silyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, das im Ring zusätzlich ein Sauerstoffatom enthalten kann, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyl sowie Aroyl zu nennen.

- 5 Als Alkyl-, Silyl- und Acylreste für die Schutzgruppen PG kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind aus den entsprechenden Alkyl- und Silylthern leicht abspaltbare Alkyl- bzw. Silylreste, wie beispielsweise der Methoxymethyl-, Methoxyethyl, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyanyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-
- 10 Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-Rest sowie Alkylsulfonyl- und Arylsulfonylreste. Als Acylreste kommen z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Pivalyl-, Butyryl oder Benzoyl, die mit Amino- und/oder Hydroxygruppen substituiert sein können, in Frage.
- 15 Als Aminoschutzgruppen kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Beispielsweise genannt seien die Alloc-, Boc-, Z-, Benzyl, f-Moc-, Troc-, Stabase- oder Benzostabase-Gruppe.  
Die Acylgruppen PG können 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl und Pivalylgruppen bevorzugt sind.
- 20 Der Index m in der aus R<sup>1a</sup> und R<sup>1b</sup> gebildeten Alkylengruppe steht vorzugsweise für 1, 2, 3 oder 4.  
Die für V, W und X mögliche C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen- $\alpha,\omega$ -dioxygruppe ist vorzugsweise eine Ethylenketal- oder Neopentylketalgruppe.
- 25 Darstellung der Teilfragmente A:  
Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel A lassen sich beispielsweise wie in WO 99/07692 oder DE 101 64 592.9 beschrieben herstellen.
- 30 Darstellung der Teilfragmente B:  
Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel B lassen sich beispielsweise wie in WO 99/07692 beschrieben herstellen.
- Darstellung der Teilfragmente C:

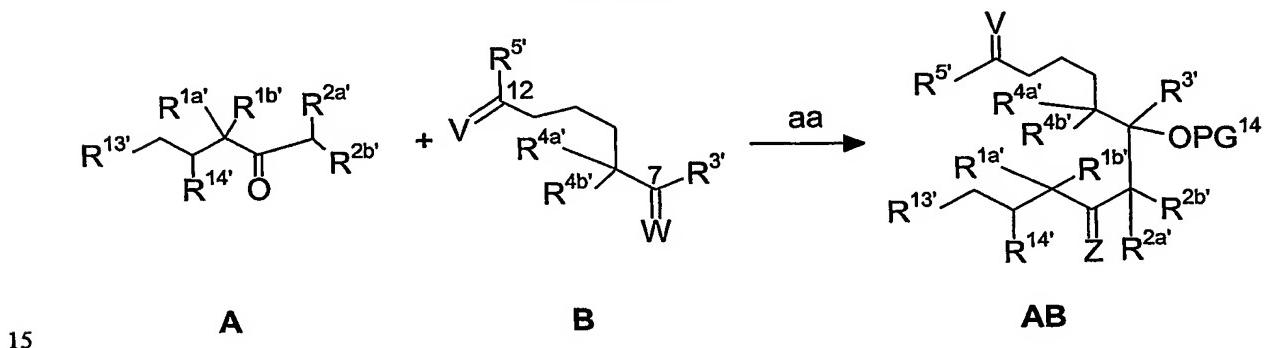
Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel C lassen sich beispielsweise wie in DE 197 51 200.3, DE 199 07 480.1, WO 99/07692 und WO 00/01333 beschreiben, herstellen.

## 5 Teilfragmente der allgemeinen Formel AB



worin R<sup>1a'</sup>, R<sup>1b'</sup>, R<sup>2a'</sup>, R<sup>2b'</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4a'</sup>, R<sup>4b'</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14'</sup>, V und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG<sup>14</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor genannten Fragmenten A und B nach dem in Schema 1 gezeigten Verfahren erhalten.

### Schema 1



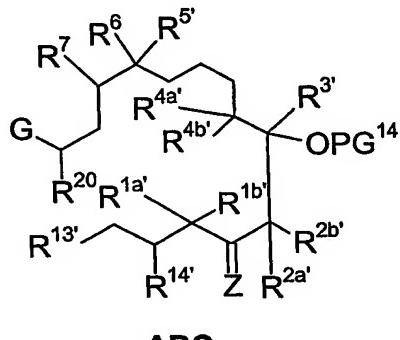
Schritt aa ( $A + B \Rightarrow AB$ ):

Die Verbindung B, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat und eine eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppe in V bzw. eine eventuell vorhandene zusätzliche Hydroxygruppe in V ( $H/OR^{16}$ ) geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A, gegebenenfalls in Gegenwart von Metallhalogeniden alkyliert. Das Enolat wird

durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

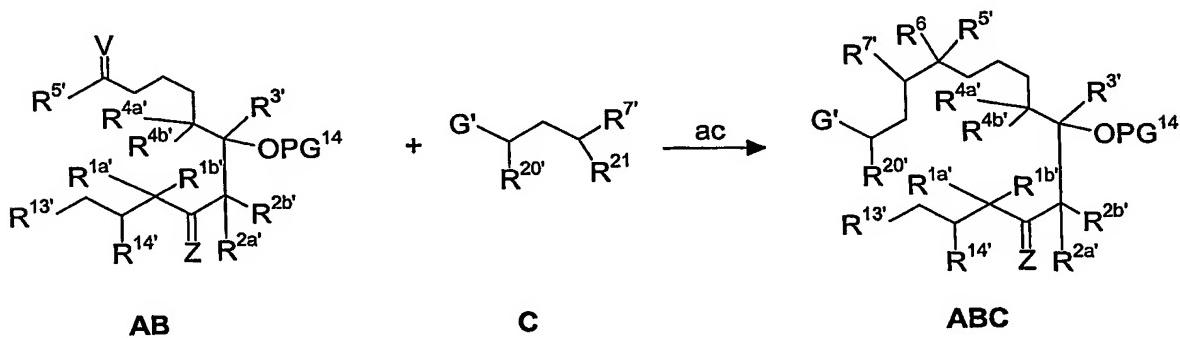
Teilfragmente der allgemeinen Formel ABC (AB + C)

5



worin  $R^{1a'}$ ,  $R^{1b'}$ ,  $R^{2a'}$ ,  $R^{2b'}$ ,  $R^3'$ ,  $R^{4a'}$ ,  $R^{4b'}$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ , G und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und  $PG^{14}$  ein Wasserstoffatom oder 10 eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten AB und C nach dem in Schema 2 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 2



15

Schritt ac ( $AB + C \Rightarrow ABC$ ):

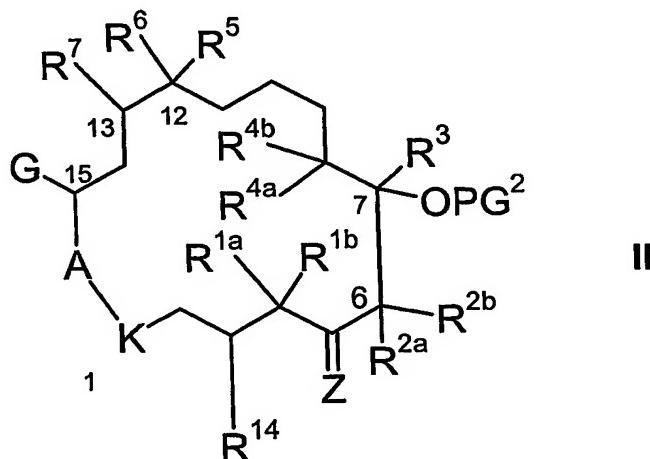
Die Verbindung C, in der  $R^{21}$  die Bedeutung eines Phosphoniumhalogenid-restes  $PPh_3^+Hal^-$ , vorzugsweise eines  $PPh_3^+I^-$ -Restes oder eines 20 Phosphonatrestes oder eines Phosphinoxidrestes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen gegebenenfalls geschützt sind, wird durch eine

geeignete Base wie z.B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-tert.butanolat, Natrium- oder Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung AB, worin V die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat, umgesetzt.

- 5 Das so erhaltene Fragment ABC, das die Ringkohlenstoffatome C1 bis C15 des späteren 16-gliedrigen Makrozyklus enthält, wird beispielsweise nach den in WO 99/07692, WO 99/049154 oder WO 00/01333 beschriebenen Verfahren in die gewünschten Zielverbindungen wie sie in gleichnamigen Patentanmeldungen genannt sind, überführt.

10

Die Erfindung betrifft daher auch ein Verfahren zur Herstellung der Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel II



15

worin A–K eine Gruppe  $-O-C(=O)$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-CH_2C(=O)-$ ,  $-NR^{29}-C(=O)-$ ,  $-NR^{29}-SO_2-$  bedeutet, und die Substituenten  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $G$ ,  $OPG^2$  und  $Z$  die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben,

- 20 bei dem Verbindungen der allgemeinen Formel I, erhalten nach dem erfindungsgemäßen Verfahren, zu Verbindungen der allgemeinen Formel II cyclisiert werden.

- Durch das hier beschriebene Verfahren ( $A+B \Rightarrow AB + C \Rightarrow ABC$ ) gelingt es, das synthetisch aufwendiger herzustellende Fragment C zuletzt einzuführen. Dadurch reduzieren sich die Mengen an benötigtem Fragment C im Vergleich zur Verknüpfungsreihenfolge  $C+B \Rightarrow BC + A \Rightarrow ABC$ , was sowohl ökonomisch als ökologisch für die Herstellung des Fragmentes ABC von Vorteil ist.

**Beispiel 1**

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S)-4,4,8,12-Tetramethyl-5-oxo-6-allyl-3,7,15-tris-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-15-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-pentadec-12-ensäure

**5 Beispiel 1a**

(4S,4'R,5'S,6'S,10'RS)-4-(2,6-Dimethyl-3-oxo-4-allyl-5-hydroxy-10-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-undecan-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan (A) und  
(4S,4'R,5'S,6'S,10'RS)-4-(2,6-Dimethyl-3-oxo-4-allyl-5-hydroxy-10-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-undecan-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan (B)

10 Die Lösung von 13,8 ml Diisopropylamin in 350 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei -30°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 39,5 ml einer 2,5molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, röhrt 30 Minuten und kühlt auf -70°C. Innerhalb von 20 Minuten tropft man die Lösung von 22,6 g (94 mmol) (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan, das man in Analogie zu dem in WO 99/07692, WO 99049154, WO 00/01333 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 350 ml Tetrahydrofuran zu und lässt innerhalb von 2 Stunden auf -30°C erwärmen. Anschließend kühlt man erneut auf -70°C, versetzt mit der Lösung von 12,8 g wasserfreiem Zinkchlorid in 130 ml Tetrahydrofuran und tropft nach 15 Minuten die Lösung von 16,8 g (43,9 mmol) m(2S,6RS)-2-Methyl-6-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-heptanal, das man in Analogie zu dem in WO 99/07692, WO 99049154, WO 00/01333 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 400 ml Tetrahydrofuran zu. Man röhrt noch 2,5 Stunden bei -70°C, gießt in eine gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 19,8 g (31,8 mmol, 72%) der Titelverbindung A, 2,28 g (3,7 mmol, 8%) der Titelverbindung B sowie 12,5g (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan jeweils als farbloses Öl.

1H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) von A:  $\delta = 0,80$  (3H), 0,96-1,06 (16H), 1,10-1,74 (4H), 1,23 (3H), 1,30 (3H), 1,37 (3H), 1,57 (3H), 2,21 (1H), 2,43 (1H), 2,88 (1H), 3,32 (1H), 3,44 (1H), 3,86 (2H), 3,97 (1H), 4,12 (2H), 4,97 (1H), 5,03 (1H), 5,70 (1H), 7,31-35 7,44 (6H), 7,64-7,70 (4H) ppm.  
1H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) von B:  $\delta = 0,89$ -1,55 (36H), 1,66 (1H), 2,30 (1H), 2,40 (1H), 2,66 (1H), 3,28 (1H), 3,51 (1H), 3,78-417 (3H), 4,97 (1H), 5,03 (1H), 5,70 (1H), 7,32-7,46 (6H), 7,64-7,71 (4H) ppm.

**Beispiel 1b**

(4S,4'R,5'S,6'S,10'RS)-4-(2,6-Dimethyl-3-oxo-4-allyl-5-(2H-tetrahydropyran-2-yloxy)-10-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-undecan-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan

- 5 Die Lösung von 19,7 g (31,7 mmol) der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindung A in 500 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man mit 40 ml 3,4-Dihydro-(2H)-pyran, 1,6 g p-Toluolsulfonsäure-Pyridiniumsalz und röhrt 2 Tage bei 23°C. Man gießt auf eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte  
10 über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 22,0 g (31,1 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.  
15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,87\text{-}1,91$  (42H), 2,14-2,41 (1H), 2,57 (1H), 3,14-4,28 (8H), 4,40-4,53 (1H), 4,90-5,05 (2H), 5,58-5,89 (1H), 7,31-7,45 (6H), 7,64-7,70 (4H) ppm.

**Beispiel 1c**

(4S,4'R,5'S,6'S,10'RS)-4-(2,6-Dimethyl-3-oxo-4-allyl-5-(2H-tetrahydropyran-2-

- 20 yloxy)-10-hydroxy-undecan-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan  
Die Lösung von 22,0 g (31,1 mmol) der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung in 400 ml Tetrahydrofuran versetzt man mit 62,3 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und röhrt 12 Stunden bei 80°C. Man gießt in eine gesättigte Natriumchloridlösung, verdünnt  
25 mit Wasser und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 13,6 g (29,0 mmol, 93%) der  
30 Titelverbindung als farbloses Öl.  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,91\text{-}1,81$  (34H), 2,14-2,42 (1H), 2,58 (1H), 3,15-3,46 (2H), 3,63-4,29 (6H), 4,38-4,57 (1H), 4,89-5,06 (2H), 5,57-5,88 (1H) ppm.

**Beispiel 1d**

- 35 (4S,4'R,5'S,6'S)-4-(2,6-Dimethyl-3,10-dioxo-4-allyl-5-(2H-tetrahydropyran-2-yloxy)-undecan-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan

Die Lösung von 13,6 g (29,0 mmol) der nach Beispiel 1c dargestellten Verbindung in 480 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man ca. 1g

Molekularsieb (4A), 6,06 g N-Methylmorpholin-N-Oxid, 400 mg Tetrapropylammoniumperruthenat und röhrt 18 Stunden bei 23°C. Man engt ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 11,6 g  
5 (24,9 mmol, 86%) der Titelverbindung als farbloses Öl.  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,91\text{-}1,83$  (29H), 2,13 (3H), 2,05-2,63 (4H), 3,15-4,02 (5H), 4,22 (1H), 4,40+4,51 (1H), 4,90-5,05 (2H), 5,57-5,88 (1H) ppm.

#### Beispiel 1e

10 (4S,4'R,5'S,6'S,10'E/Z,13'S)-4-(2,6,10-Trimethyl-3-oxo-4-allyl-5-(2H-tetrahydropyran-2-yloxy)-13-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-13-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-tridec-10-ene-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane  
Die Lösung von 6,72 g [(3S)-3-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-3-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-propyl]-triphenylphosphonium iodid, das man in Analogie  
15 zu dem in WO 99/07692, WO 99049154, WO 00/01333 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 45 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei 0°C mit 9,5 ml einer 1 molaren Lösung von Natriumhexamethyldisilazan in Tetrahydrofuran und anschließend mit der Lösung von 3,0 g (6,43 mmol) der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 45 ml Tetrahydrofuran. Man lässt 5  
20 Stunden bei 23°C reagieren, gießt in eine gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem  
25 Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 4,25 g (5,52 mmol, 86%) der Titelverbindung als farbloses Öl.  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0,12$  (3H), 0,03 (3H), 0,88 (9H), 0,82-2,65 (37H), 2,83 (3H), 3,14-4,29 (7H), 4,40-4,56 (1H), 4,73 (1H), 4,88-5,04 (2H), 5,15 (1H), 5,58-5,89 (1H), 7,32 (1H), 7,72 (1H), 7,86 (1H) ppm.

30

#### Beispiel 1f

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-4,4,8,12-Tetramethyl-5-oxo-6-allyl-15-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-15-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-pentadec-12-en-1,3,7-triol  
Die Lösung von 10,3 g (13,4 mmol) der nach Beispiel 1e dargestellten  
35 Verbindung in 270 ml Ethanol versetzt man mit 5,33 g p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und röhrt 5 Stunden bei 23°C. Man engt ein, nimmt den Rückstand in Dichlormethan auf, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung

und trocknet über Natriumsulfat. Das nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltene Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Beispiel 1g

5 (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-4,4,8,12-Tetramethyl-6-allyl-1,3,7,15-tetrakis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-15-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-pentadec-12-en-5-on

Die Lösung des nach Beispiel 1f dargestellten Rohproduktes (max. 13,4 mmol) in 340 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man bei 0°C mit 20,8 ml 2,6-Lutidin, 20,2 ml Trifluormethansulfonsäure-(tert.-butyldimethylsilylester) und röhrt 4 Stunden bei 0°C bis 23°C. Man wäscht mit einer 1 molaren Salzsäure, anschließend mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 12,0 g (12,1 mmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ= -0,13-0,08 (24H), 0,88 (36H), 0,89-1,67 (19H), 1,91 (2H), 2,19-2,52 (4H), 2,83 (3H), 3,13 (1H), 3,49-3,71 (2H), 3,75 (1H), 3,85 (1H), 4,74 (1H), 4,92 (1H), 4,98 (1H), 5,15 (1H), 5,75 (1H), 7,32 (1H), 7,73 (1H), 7,86 (1H) ppm.

20

Beispiel 1h

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-4,4,8,12-Tetramethyl-6-allyl-1-hydroxy-3,7,15-tris-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-15-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-pentadec-12-en-5-on

Die Lösung von 12,0 g (12,1 mmol) der nach Beispiel 1g dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 205 ml Dichlormethan und 100 ml Methanol versetzt man bei 0°C mit 2,68 g rac.-Campher-10-Sulfonsäure und röhrt 3 Stunden bei 0°C. Man gießt auf eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 9,07 g (10,4 mmol, 86%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ= -0,13 (3H), 0,01-0,11 (15H), 0,80-0,95 (30H), 0,99-1,68 (13H), 1,48+1,65 (3H), 1,86-2,00 (3H), 2,20-2,52 (4H), 2,83 (3H), 3,12 (1H), 3,65 (2H), 3,77 (1H), 4,03 (1H), 4,74 (1H), 4,91-5,03 (2H), 5,16 (1H), 5,75 (1H), 7,32 (1H), 7,73 (1H), 7,86 (1H) ppm.

Beispiel 1i

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-4,4,8,12-Tetramethyl-5-oxo-6-allyl-3,7,15-tris-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-15-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-pentadec-12-enal

Die Lösung von 1,81 ml Oxalylchlorid in 95 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man bei -70°C mit der Lösung von 2,94 ml Dimethylsulfoxid in 10 ml

- 5 Dichlormethan und nach 10 Minuten mit der Lösung von 9,07 g (10,4 mmol) der nach Beispiel 1h dargestellten Verbindung in 95 ml Dichlormethan. Man röhrt 30 Minuten bei -70°C, versetzt mit 9,2 ml Triethylamin und röhrt weitere 30 Minuten bei -20°C. Man gießt auf eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte 10 über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 8,83 g (10,1 mmol, 97%) der Titelverbindung als blass gelbes Öl.

15 Beispiel 1k

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S)-4,4,8,12-Tetramethyl-5-oxo-6-allyl-3,7,15-tris-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-15-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-pentadec-12-ensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12E,15S)-4,4,8,12-Tetramethyl-5-oxo-6-allyl-3,7,15-tris-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-15-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-pentadec-12-ensäure (B)

- 20 Die Lösung von 8,83 g (10,1 mmol) der nach Beispiel 1i dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 310 ml tert.-Butanol, 235 ml Tetrahydrofuran und 78 ml Wasser versetzt man bei 0°C mit 4,41 g Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, 70 ml 2-Methyl-2-butene, 7,5 g Natriumchlorit und röhrt 1 Stunde bei 0°C. Man gießt auf eine gesättigte Natriumthiosulfatlösung, extrahiert mit 25 Ethylacetat und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 3,86 g (4,34 mmol, 43%) der Titelverbindung A sowie 3,96 g (4,46 mmol, 44%) der 30 Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

35  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von A:  $\delta = -0.12$  (3H), -0.03 (3H), 0.00 (3H), 0.07 (6H), 0.15 (3H), 0.85-0.90 (27H), 0.96 (3H), 1.03-1.95 (4H), 1.06 (3H), 1.18 (3H), 1.73 (3H), 1.74-1.95 (3H), 2.22-2.60 (7H), 2.83 (3H), 3.20 (1H), 3.66 (1H), 4.46 (1H), 4.79 (1H), 4.93 (1H), 4.99 (1H), 5.29 (1H), 5.71 (1H), 7.47 (1H), 7.75 (1H), 8.28 (1H) ppm.

35  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von B:  $\delta = -0.10$  (3H), 0.01 (6H), 0.06 (3H), 0.12 (3H), 0.16 (3H), 0.89 (30H), 1.00-1.48 (5H), 1.11 (3H), 1.21 (3H), 1.34 (3H), 1.76-2.03

(2H), 2,25-2,64 (6H), 2,84 (3H), 3,24 (1H), 3,80 (1H), 4,35 (1H), 4,67 (1H), 4,93-5,04 (2H), 5,12 (1H), 5,76 (1H), 7,46 (1H), 7,75 (1H), 7,82 (1H) ppm.

5

**Beispiel 2**

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S)-4,4,8,12-Tetramethyl-5-oxo-6-allyl-3,7,15-tris-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-15-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-pentadec-12-ensäure

10 **Beispiel 2a**

## (2S)-2-Methyl-6-oxo-heptanol

Die Lösung von 20 g (87,6 mmol) (2S)-2-Methyl-6-oxo-heptan-1-(tetrahydropyran-2-yloxy), das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 400 ml wasserfreiem Ethanol versetzt man mit 8,33 g p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und röhrt 2,5 Stunden bei 23°C. Man engt ein, nimmt den Rückstand in Dichlormethan auf, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 10,6 g (73,5 mmol, 83,9%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ= 0,93 (3H), 1,13 (1H), 1,41 (1H), 1,48-1,76 (4H), 2,14 (3H), 2,45 (2H), 3,48 (2H) ppm.

25 **Beispiel 2b**

## 2-Methyl-2-((2S)-2-methyl-1-hydroxy-pent-5-yl)-1,3-dioxolan

Die Lösung von 10,6 g (73,5 mmol) der nach Beispiel 2a dargestellten Verbindung in 550 ml wasserfreiem Toluol versetzt man mit 50 ml Ethylenglykol, katalytischen Mengen p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und kocht 3 Stunden unter Rückfluß am Wasserabscheider. Nach dem erkalten verdünnt man mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 11,6 g (61,6 mmol, 83,8%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ= 0,92 (3H), 1,12 (1H), 1,31 (3H), 1,32-1,69 (5H), 3,42 (2H), 3,50 (2H), 3,93 (4H) ppm.

**Beispiel 2c****2-Methyl-2-((2S)-2-methyl-1-oxo-pent-5-yl)-1,3-dioxolan**

Die Lösung von 3,63 ml Oxalylchlorid in 200 ml Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt mit der Lösung von

- 5 5,92 ml Dimethylsulfoxid in 20 ml Dichlormethan und tropft nach 10 Minuten die Lösung von 5,0 g (26,6 mmol) der nach Beispiel 2b dargestellten Verbindung in 200 ml Dichlormethan zu. Nach 45 Minuten versetzt man mit 18,3 ml Triethylamin und läßt innerhalb einer Stunde auf 0°C erwärmen. Man wäscht mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat.
- 10 Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand nimmt man in wenig Diethylether auf, filtriert über Celite und engt ein. Isoliert werden 5,1 g (max. 26,2 mmol) der Titelverbindung als blass gelbes Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.
- 15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) einer gereinigten analytischen Probe:  $\delta = 1,09$  (3H), 1,30 (3H), 1,32-1,77 (6H), 2,34 (1H), 3,92 (4H), 9,61 (1H) ppm.

**Beispiel 2d****(4S,4'R,5'S,6'S,10'RS)-4-[2,6-Dimethyl-3-oxo-4-allyl-5-hydroxy-9-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-nonan-2-yl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan (A) und**

- 20 **(4S,4'R,5'S,6'S,10'RS)-4-[2,6-Dimethyl-3-oxo-4-allyl-5-hydroxy-9-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-nonan-2-yl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan (B)**

Die Lösung von 9,71 ml Diisopropylamin in 200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei -30°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 27,7 ml einer 2,5molaren Lösung von n-Buthyllithium in n-Hexan, röhrt 30 Minuten und kühlt auf -70°C. Innerhalb von 20 Minuten tropft man die Lösung von 15,96 g (66,4 mmol) (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan, das man in Analogie zu dem in WO 99/07692, WO 99049154, WO 00/01333 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 200 ml Tetrahydrofuran zu und läßt innerhalb von 2 Stunden auf -30°C erwärmen.

25 Anschließend kühlt man erneut auf -70°C, versetzt mit der Lösung von 9,04 g wasserfreiem Zinkchlorid in 92 ml Tetrahydrofuran und tropft nach 15 Minuten die Lösung von 5,1 g (max 26,2 mmol) der nach Beispiel 2c dargestellten Verbindung in 240 ml Tetrahydrofuran zu. Man röhrt noch 2 Stunden bei -70°C, gießt in eine gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert mehrfach mit

30 Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-

35

Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 8,22 g (19,3 mmol, 73,5%) der Titelverbindung A, 0,706 g (1,65 mmol, 6,3%) der Titelverbindung B sowie 10,2 g (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan jeweils als farbloses Öl.

- 5    $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von A:  $\delta = 0,87$  (3H), 0,96 (3H), 1,10 (1H), 1,23 (3H), 1,31 (6H), 1,37 (3H), 1,22-1,40 (2H), 1,43-1,84 (6H), 2,23 (1H), 2,43 (1H), 2,94 (1H), 3,34 (1H), 3,48 (1H), 3,81-4,01 (6H), 4,13 (1H), 4,97 (1H), 5,03 (1H), 5,71 (1H) ppm.  
10    $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von B:  $\delta = 0,88$  (1H), 0,97 (3H), 1,07 (3H), 1,16 (3H), 1,31 (6H), 1,40 (3H), 1,08-1,75 (8H), 2,32 (1H), 2,42 (1H), 2,69 (1H), 3,31 (1H), 3,56 (1H), 3,81-4,00 (6H), 4,08 (1H), 4,98 (1H), 5,04 (1H), 5,72 (1H) ppm.

#### Beispiel 2e

(3S,6R,7S,8S)-4,4,8-trimethyl-5-oxo-tridecan-1,3,7-triol

- 15   Die Lösung von 6,78 g (15,9 mmol) der nach Beispiel 2d hergestellten Verbindung A in einem Gemisch aus 200 ml Ethanol und 50 ml Wassern versetzt man mit 6,7 g p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und röhrt 4 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um. Isoliert werden 5,8 g (max. 15,9 mmol) der Titelverbindung als farbloses Öl.  
20    $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,91$  (3H), 1,06 (3H), 1,14 (1H), 1,21 (3H), 1,48 (1H), 1,57-1,74 (4H), 2,13 (3H), 2,26 (1H), 2,39-2,56 (4H), 2,92 (1H), 3,28 (1H), 3,32 (1H), 25   3,41 (1H), 3,72 (1H), 3,81-3,94 (2H), 4,04 (1H), 4,99 (1H), 5,05 (1H), 5,70 (1H) ppm.

#### Beispiel 2f

(3S,6R,7S,8S)-4,4,8-Trimethyl-1,3,7-tris-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-tridecan-5-

- 30   on  
Die Lösung von 5,8 g (max. 15,9 mmol) der nach Beispiel 2e dargestellten Verbindung in 240 ml Dichlormethan versetzt man bei -70°C unter einer Atmosphäre als trockenem Argon mit 22 ml 2,6-Lutidin, 21,7 ml Trifluormethansulfonsäure-tert.butyldimethylsilylester und lässt innerhalb von 15 35   Stunden auf 23°C erwärmen. Man gießt auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit 1N Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach

Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 4,77 g (6,96 mmol, 43,8%) der Titelverbindung sowie 4,37 g eines Isomerengemisches der Silylenolether der 5 Titelverbindung, die durch Behandlung mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran in die Titelverbindung überführt werden können.

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,01\text{-}0,10$  (18H), 0,89 (27H), 0,95 (3H), 1,05 (3H), 1,09 (1H), 1,20 (3H), 1,33-1,76 (6H), 2,14 (3H), 2,26 (1H), 2,35-2,50 (3H), 3,13 (1H), 3,55 (1H), 3,65 (1H), 3,76 (1H), 3,86 (1H), 4,94 (1H), 4,99 (1H), 5,75 (1H) ppm.

10

### Beispiel 2g

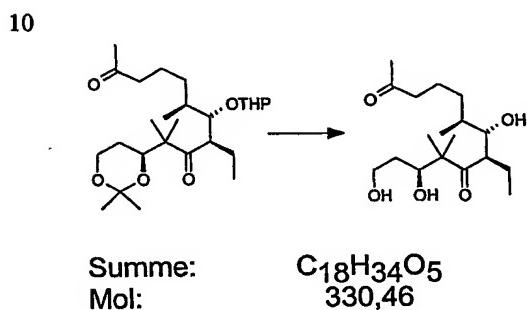
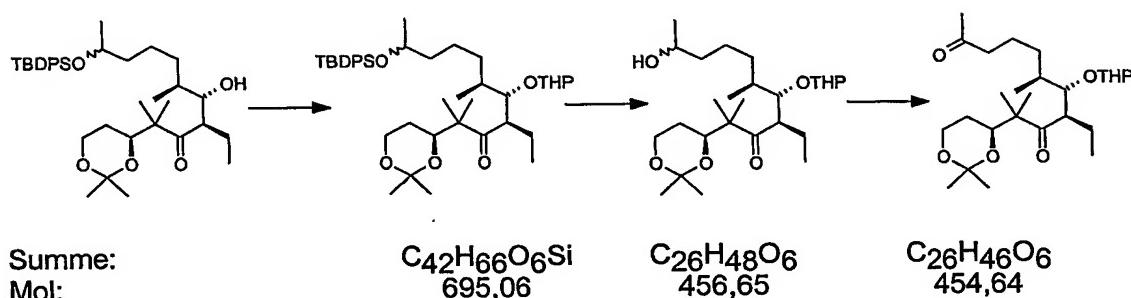
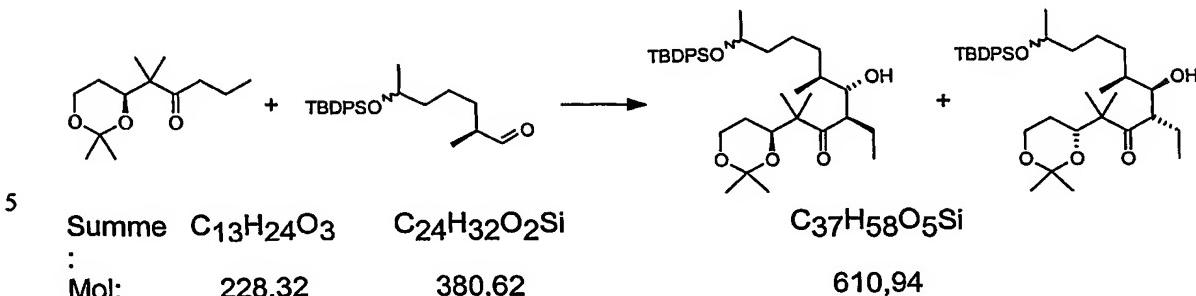
(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-4,4,8,12-Tetramethyl-6-allyl-1,3,7,15-tetrakis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-15-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-pentadec-12-en-5-on

15 Die Lösung von 7,2 g [(3S)-3-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-3-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-propyl]-triphenylphosphonium iodid, das man in Analogie zu dem in WO 99/07692, WO 99049154, WO 00/01333 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei 0°C mit 10,2 ml einer 1 molaren Lösung von Natriumhexamethyldisilazan in Tetrahydrofuran und anschließend mit der Lösung von 4,73 g (6,90 mmol) der 20 nach Beispiel 2f dargestellten Verbindung in 50 ml Tetrahydrofuran. Man lässt 5 Stunden bei 23°C reagieren, gießt in eine gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen 25 Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 6,18 g (6,25 mmol, 90,6%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

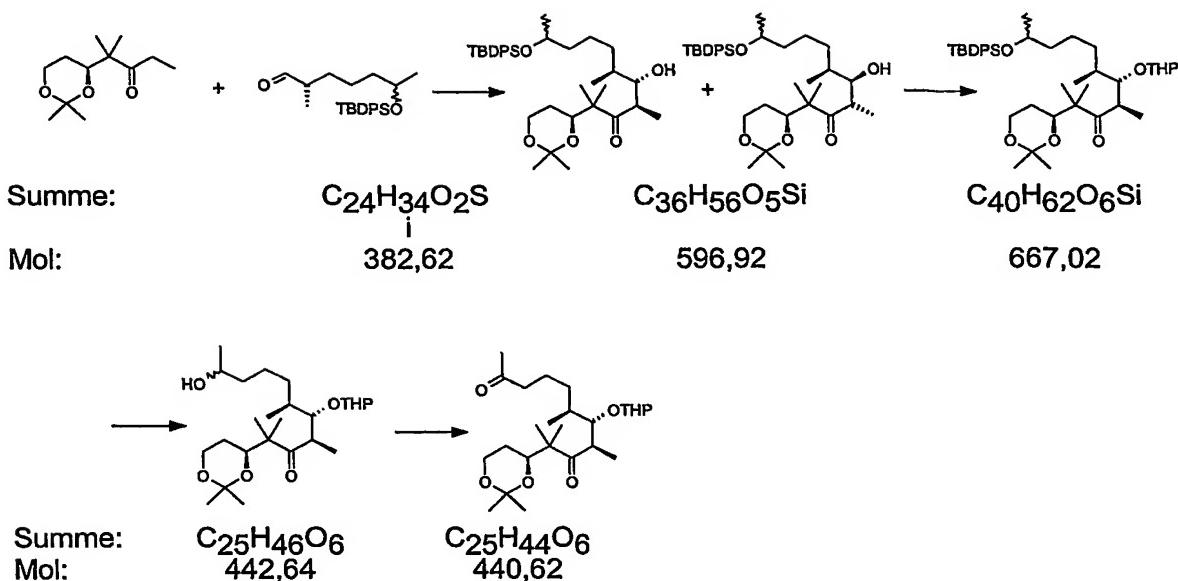
30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0,13\text{-}0,08$  (24H), 0,88 (36H), 0,89-1,67 (19H), 1,91 (2H), 2,19-2,52 (4H), 2,83 (3H), 3,13 (1H), 3,49-3,71 (2H), 3,75 (1H), 3,85 (1H), 4,74 (1H), 4,92 (1H), 4,98 (1H), 5,15 (1H), 5,75 (1H), 7,32 (1H), 7,73 (1H), 7,86 (1H) ppm.

In Analogie zu Beispiel 1 wurden folgende AB-Fragmente hergestellt:

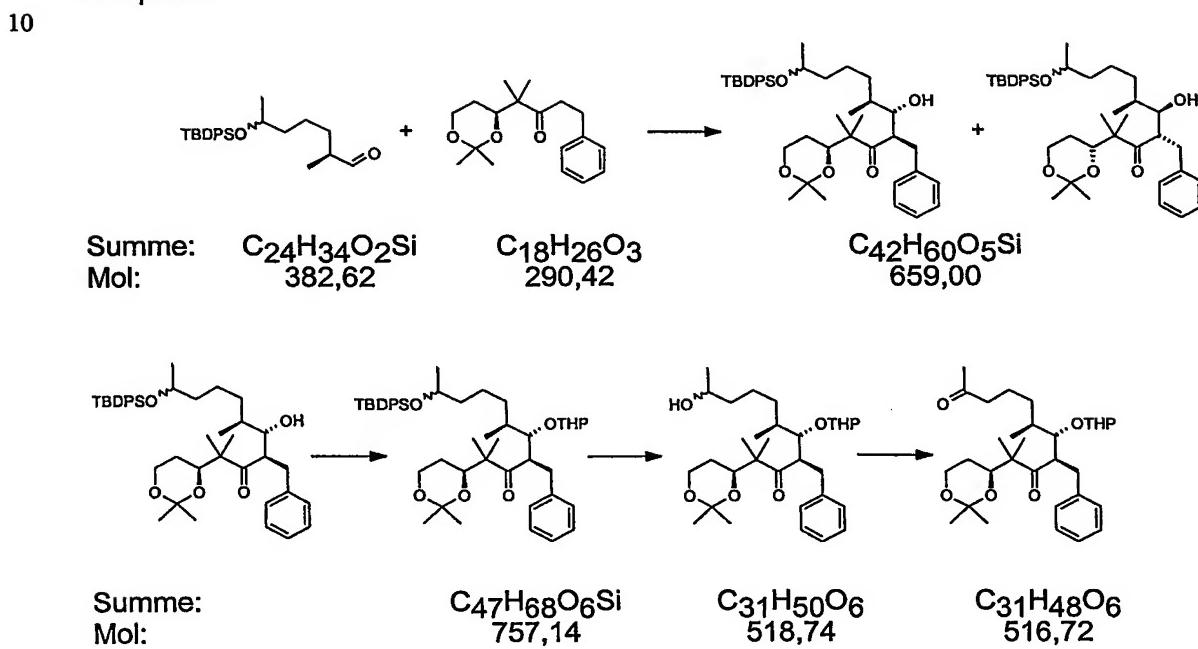
Beispiel 3:



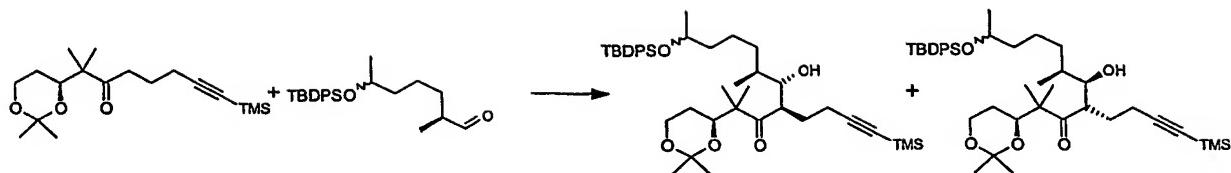
## Beispiel 4:



## Beispiel 5:



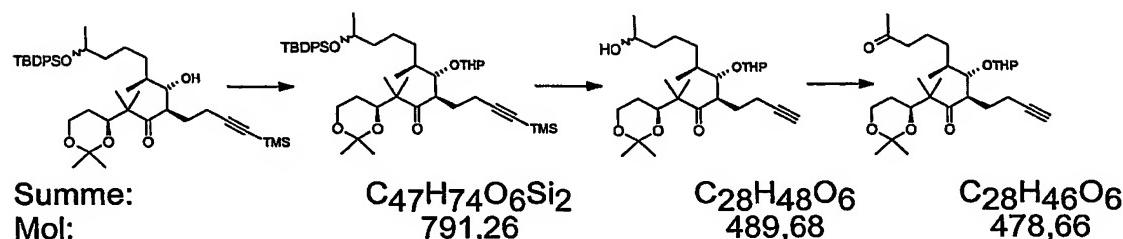
## Beispiel 6:



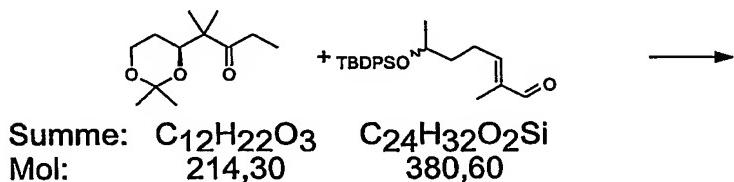
5

Summe: C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Si  
Mol: 324,53

C<sub>42</sub>H<sub>66</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>  
707,15

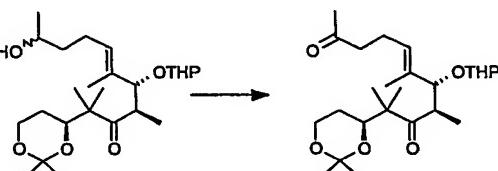


## 10 Beispiel 7:



15

Summe: C<sub>36</sub>H<sub>54</sub>O<sub>5</sub>Si  
Mol: 594,91



Die Methylketone der so hergestellten AB-Bausteine lassen sich dann mit den Wittig-Salzen der unterschiedlichsten C-Bausteine kombinieren und in die besonders bevorzugten Wirkstoffe überführen:

5

- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 10 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 15 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 20 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 25 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 30 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-fluor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 35 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion

- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-fluor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 5 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-chlor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 10 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 15 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-chlor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 20 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-fluor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 25 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-fluor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-chlor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion

- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 5 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-chlor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-methyl-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 15 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-methyl-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-20 methyl-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-fluor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-fluor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 25 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-chlor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-chlor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-fluor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-fluor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-chlor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 35 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-chlor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion

- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 10 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 15 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 20 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 25 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-fluor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 30 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-fluor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 35 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion  
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-chlor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion  
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion  
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-chlor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion  
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 15 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-fluor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion  
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion  
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 20 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-fluor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion  
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion  
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-chlor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 30 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion  
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion  
35 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-chlor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-10-ethyl-8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 5 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 10 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 15 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 20 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 25 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 30 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 35

- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-10,5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 15 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-ethyl-20 5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 25 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 30 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 35 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion

- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-butyl-
- 10 5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 15 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-allyl-
- 20 5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 25 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-prop-2-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-
- 30 benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-prop-2-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-prop-2-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 35 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-prop-2-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-prop-2-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion  
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-prop-2-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion  
5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion  
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion  
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-but-3-  
10 enyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion  
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion  
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion  
15 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion  
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-but-3-ynyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion  
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-but-3-  
20 inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion  
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-but-3-ynyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion  
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-but-3-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion  
25 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-but-3-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion  
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-but-3-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion  
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-(2-methyl-  
30 benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion  
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion  
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion  
35 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion

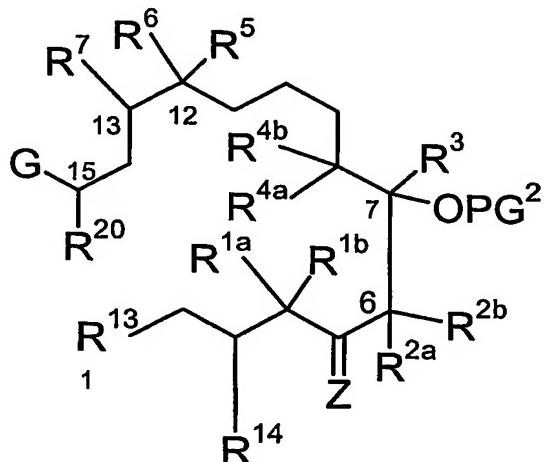
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methylbenzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-ethyl-10 5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 15 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methylbenzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-propyl-20 5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 25 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methylbenzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 30 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 35 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion

- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methylbenzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-allyl-10 5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 15 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-prop-2-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methylbenzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-prop-2-20 inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-prop-2-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-prop-2-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 25 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-prop-2-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-prop-2-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methylbenzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 30 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 35 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion

- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion  
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion  
5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-but-3-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion  
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-but-3-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion  
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-but-3-  
10 inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion  
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-but-3-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion  
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-but-3-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion  
15 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-but-3-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion

**Patentansprüche**

1. Verfahren zur Herstellung von C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>-Epothilon-Fragmenten der  
5 allgemeinen Formel I,



I

10

worin

- R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl,  
15 C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Gruppe mit m = 2,  
3, 4 oder 5,  
R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl,  
C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkinyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl oder  
gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Gruppe mit n = 2, 3, 4 oder 5,  
R<sup>3</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl,  
20 R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl,  
C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Gruppe mit p = 2, 3, 4  
oder 5,  
R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl,  
R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder  
25 gemeinsam ein Sauerstoffatom,  
G eine Gruppe X=CR<sup>8</sup>-, ein bi- oder tricyclischer Arylrest,  
R<sup>8</sup> Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, die alle  
substituiert sein können,

X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR<sup>23</sup>, eine C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen-  
 α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR<sup>9</sup>  
 oder eine Gruppierung CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,

wobei

5 R<sup>23</sup> für einen C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylrest,  
 R<sup>9</sup> für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG<sup>X</sup>,  
 R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff,  
 einen C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl-, Aryl-, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkylrest oder  
 R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> zusammen mit dem Methylenkohlen-  
 10 stoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen  
 carbocyclischen Ring

stehen,

R<sup>13</sup> CH<sub>2</sub>OR<sup>13a</sup>, CH<sub>2</sub>-Hal, CHO, CO<sub>2</sub>R<sup>13b</sup>, COHal,

R<sup>14</sup> Wasserstoff, OR<sup>14a</sup>, Hal, OSO<sub>2</sub>R<sup>14b</sup>,

15 R<sup>13a</sup>, R<sup>14a</sup> Wasserstoff, SO<sub>2</sub>-Alkyl, SO<sub>2</sub>-Aryl, SO<sub>2</sub>-Aralkyl oder gemeinsam  
 eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Gruppe oder gemeinsam eine CR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>-Gruppe,

R<sup>13b</sup>, R<sup>14b</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl,

R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl,  
 C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Gruppe,

20 o 2 bis 4,

q 3 bis 6,

R<sup>20</sup> OPG<sup>3</sup>, NHR<sup>29</sup>, N<sub>3</sub>,

Z ein Sauerstoffatom oder H/OR<sup>12</sup>,

wobei

25 R<sup>12</sup> Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG<sup>Z</sup>  
 ist,

einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische  
 bedeuten sowie

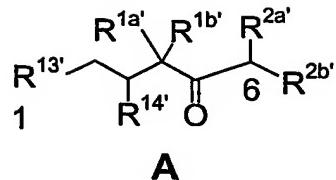
freie Hydroxylgruppen in R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> verethert oder verestert, freie

30 Carbonylgruppen in Z und R<sup>13</sup> ketalisiert, in einen Enolether überführt oder  
 reduziert sowie freie Säuregruppen in R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> in deren Salze mit Basen  
 überführt sein können,

dadurch gekennzeichnet, daß

35

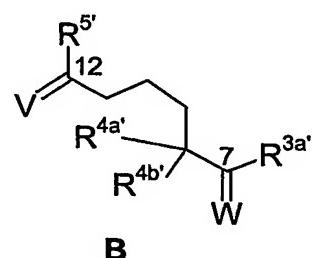
ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel A



worin

5 R<sup>1a'</sup>, R<sup>1b'</sup>, R<sup>2a'</sup>, R<sup>2b'</sup>, R<sup>13'</sup> und R<sup>14'</sup> die bereits für R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>13</sup>  
und R<sup>14</sup> genannten Bedeutungen haben einschließlich aller Stereoisomeren  
sowie deren Gemische sowie  
freie Hydroxylgruppen in R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> verethert oder verestert, freie  
Carbonylgruppen in A und R<sup>13</sup> katalysiert, in einen Enolether überführt oder  
reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein  
können.  
10

mit einem C7-C12-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



15

worin

$R^{3a'}$ ,  $R^{4a'}$ ,  $R^{4b'}$  und  $R^{5'}$  die bereits für  $R^{3a}$ ,  $R^4$  und  $R^5$  genannten Bedeutungen haben.

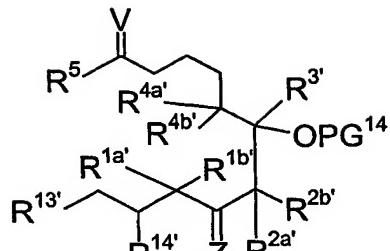
V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR<sup>17</sup>, eine C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen- $\alpha,\omega$ -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR<sup>16</sup>

W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR<sup>19</sup>, eine C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen- $\alpha,\omega$ -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR<sup>18</sup>,

R<sub>16</sub>, R<sub>18</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe  
PG<sup>1</sup>.

25 R<sub>17</sub>, R<sub>19</sub> unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, bedeuten.

zu einem Teilfragment der allgemeinen Formel AB

**AB**

worin

R<sup>1a'</sup>, R<sup>1b'</sup>, R<sup>2a'</sup>, R<sup>2b'</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4a'</sup>, R<sup>4b'</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14'</sup>, V und Z die bereits

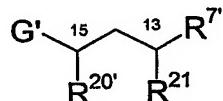
5 genannten Bedeutungen haben und

PG<sup>14</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt,

umgesetzt, und

dieses Teilfragment der allgemeinen Formel AB mit einem C13-C15-Fragment

10 (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel C

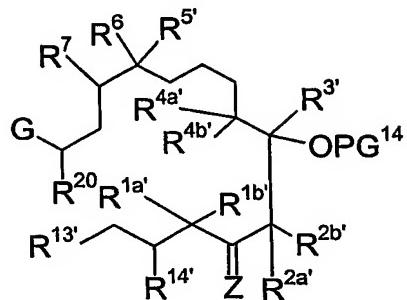
**C**

15 worin

G' die bereits in der allgemeinen Formel I für G genannte Bedeutung hat und

R<sup>7'</sup> ein Wasserstoffatom,20 R<sup>20'</sup> Halogen, N<sub>3</sub>, NHR<sup>29</sup>, eine Hydroxygruppe, eine geschützte Hydroxygruppe O-PG<sup>3</sup>, eine geschützte Aminogruppe NR<sup>29</sup>PG<sup>3</sup>, eine C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylsulfonyloxygruppe, die gegebenenfalls perfluoriert sein kann, eine gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Nitro, Chlor oder Brom substituierte Benzyloxy-Gruppe, eine NR<sup>29</sup>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-Gruppe, eine NR<sup>29</sup>C(=O)CH<sub>3</sub>-Gruppe, eine CH<sub>2</sub>-C(=O)-CH<sub>3</sub>-Gruppe,25 R<sup>21</sup> eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG<sup>3</sup>, ein Phosphoniumhalogenidrest PPh<sub>3</sub><sup>+</sup>Hal<sup>-</sup> (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest P(O)(OQ)<sub>2</sub> (Q = C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest P(O)Ph<sub>2</sub> (Ph = Phenyl),

R29 Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,  
bedeuten,  
zu einer Verbindung der allgemeinen Formel ABC (= Verbindung der  
5 allgemeinen Formel I)



worin  
10 R<sup>1a'</sup>, R<sup>1b'</sup>, R<sup>2a'</sup>, R<sup>2b'</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4a'</sup>, R<sup>4b'</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, G und Z die  
bereits genannten Bedeutungen haben und  
PG<sup>14</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt,

umgesetzt wird.  
15

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung  
der allgemeinen Formel I,

20 worin  
R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> gleich sind und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-  
Gruppe mit m = 2, 3 oder 4,  
R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,  
C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkinyl oder C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl,  
25 R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,  
R<sup>8</sup> Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,  
R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Aryl,  
C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Gruppe,  
q 3 bis 6,  
30 bedeuten,

hergestellt wird.

- 5    3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung  
der allgemeinen Formel I,

worin

10    R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>    gleich sind und C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-  
Gruppe mit m = 2, 3 oder 4,

R<sup>2a</sup>    Wasserstoff,

R<sup>2b</sup>    C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl,

R<sup>5</sup>    Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl,

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>    gemeinsam eine zusätzliche Bindung,

15    G    eine Gruppe X=CR<sup>8</sup>-, ein bicyclischer Arylrest,

R<sup>8</sup>    Wasserstoff, Fluor, Chlor, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl,

X    Sauerstoff oder eine Gruppe CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,

R<sup>10</sup>    Wasserstoff,

R<sup>11</sup>    Aryl,

20    R<sup>13</sup>    CH<sub>2</sub>OR<sup>13a</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>13b</sup>,

R<sup>14</sup>    OR<sup>14a</sup>,

R<sup>13a</sup>, R<sup>14a</sup>    gemeinsam eine CR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>-Gruppe,

R<sup>13b</sup>    Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

25    R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup>    gleich sind und C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-  
Gruppe, oder

R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup>    verschieden sind und Wasserstoff, Aryl,

q    4 oder 5,

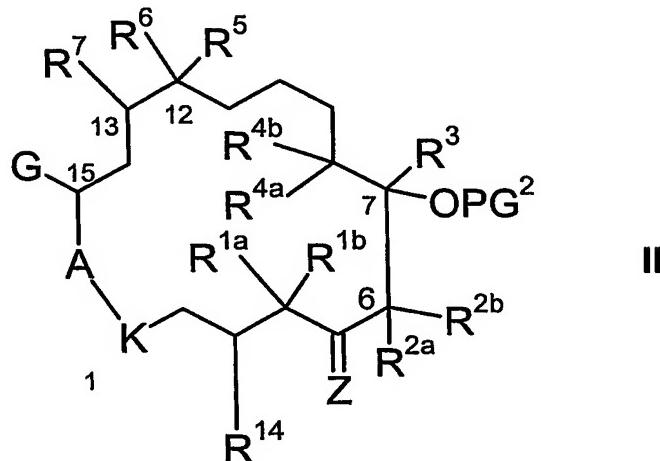
Z    Sauerstoff

bedeuten,

30

hergestellt wird.

4. Verfahren zur Herstellung der Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel II



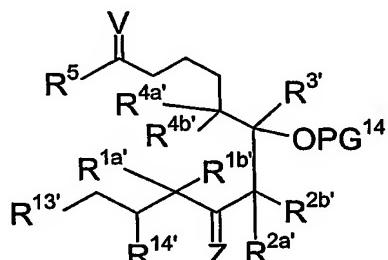
5

worin die Substituenten  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $G$ ,  $OPG^2$  und  $Z$  die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben, und A–K eine Gruppe  $-O-C(=O)-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-CH_2C(=O)-$ ,  $-NR^{29}-C(=O)-$ ,  $-NR^{29}-SO_2-$  bedeutet,

10 dadurch gekennzeichnet, daß ein nach einem der vorstehenden Ansprüche 1 bis 3 erhaltenes Epothilon-Vorprodukt der allgemeinen Formel I cyclisiert wird.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel AB

15



worin  $R^{1a'}$ ,  $R^{1b'}$ ,  $R^{2a'}$ ,  $R^{2b'}$ ,  $R^3'$ ,  $R^{4a'}$ ,  $R^{4b'}$ ,  $R^5$ ,  $R^{13'}$ ,  $R^{14'}$ ,  $V$  und  $Z$  die bereits genannten Bedeutungen haben und  $PG^{14}$  ein Wasserstoffatom oder eine 20 Schutzgruppe PG darstellt.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern ... ai Application No

PCT/EP2004/006685

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 7 C07C49/17 C07D417/06 C07D493/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 7 C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/07692 A (KLAR ULRICH ; SCHERING AG (DE); BUCHMANN BERND (DE); SKUBALLA WERNER () 18 February 1999 (1999-02-18) cited in the application page 49, line 1 - page 50, line 15; claim 9	1-5

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## ° Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

13 October 2004

Date of mailing of the International search report

20/10/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, I

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/.../2004/006685

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9907692	A	18-02-1999	DE 19735574 A1	11-02-1999
			DE 19735575 A1	11-02-1999
			DE 19735578 A1	11-02-1999
			DE 19748928 A1	29-04-1999
			DE 19749717 A1	06-05-1999
			DE 19751200 A1	20-05-1999
			DE 19813821 A1	23-09-1999
			AU 9340998 A	01-03-1999
			CA 2299608 A1	18-02-1999
			WO 9907692 A2	18-02-1999
			EP 1005465 A2	07-06-2000
			JP 2001512723 T	28-08-2001
			US 2003144523 A1	31-07-2003
			ZA 9810403 A	15-05-2000

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern \*\*\* des Aktenzeichen

PCT/EP2004/006685

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
 IPK 7 C07C49/17 C07D417/06 C07D493/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 IPK 7 C07C C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99/07692 A (KLAR ULRICH ; SCHERING AG (DE); BUCHMANN BERND (DE); SKUBALLA WERNER () 18. Februar 1999 (1999-02-18) in der Anmeldung erwähnt Seite 49, Zeile 1 – Seite 50, Zeile 15; Anspruch 9 -----	1-5

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :  
 \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
  - \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
  - \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
  - \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
  - \*P\* Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
13. Oktober 2004	20/10/2004
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patenttaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Seelmann, I

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern .. les Aktenzeichen

PCT, ..., 2004/006685

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9907692	A 18-02-1999	DE 19735574 A1	11-02-1999
		DE 19735575 A1	11-02-1999
		DE 19735578 A1	11-02-1999
		DE 19748928 A1	29-04-1999
		DE 19749717 A1	06-05-1999
		DE 19751200 A1	20-05-1999
		DE 19813821 A1	23-09-1999
		AU 9340998 A	01-03-1999
		CA 2299608 A1	18-02-1999
		WO 9907692 A2	18-02-1999
		EP 1005465 A2	07-06-2000
		JP 2001512723 T	28-08-2001
		US 2003144523 A1	31-07-2003
		ZA 9810403 A	15-05-2000